



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-26-32>
УДК 616.12-008.46-036.12-08



МОДУЛЯЦИЯ СЕРДЕЧНОЙ СОКРАТИМОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

И.А. Рябов, Т.Ю. Чичкова, С.Е. Мамчур*, Е.А. Хоменко

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
650000, Российская Федерация, Кемерово, Сосновый б-р, 6

В настоящем обзоре представлены сведения об относительно новом электрофизиологическом методе лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) – модуляции сердечной сократимости (МСС), приводятся данные о его безопасности и эффективности. Предлагается обновленная информация о возможности МСС влиять на молекулярно-генетический аппарат кардиомиоцитов. В статье оцениваются перспективы применения метода как инструмента обратного ремоделирования миокарда у пациентов с ХСН.

Ключевые слова:	хроническая сердечная недостаточность, модуляция сердечной сократимости.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Рябов И.А., Чичкова Т.Ю., Мамчур С.Е., Хоменко Е.А. Модуляция сердечной сократимости в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью. фундаментальные механизмы и результаты клинического применения. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(2):26–32. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-26-32

CARDIAC CONTRACTILITY MODULATION IN HEART FAILURE PATIENTS. FUNDAMENTAL MECHANISMS AND CLINICAL RESULTS

Ilya A. Ryabov, Tatiana Yu. Chichkova, Sergey E. Mamchur*, Egor A. Khomenko

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
6, Sosnoviy bulv., Kemerovo, 650000, Russian Federation

This review highlights the preclinical and clinical data about a relatively new electrophysiological method for chronic heart failure (CHF) treatment, cardiac contractility modulation (CCM). The review presents efficacy and safety data. An updated information about the capability of CCM to influence the molecular genetic apparatus of the cardiomyocytes is proposed. In addition, the review assesses prospects for application of CCM as a tool for reverse cardiac remodeling in patients with CHF.

Keywords:	chronic heart failure, cardiac contractility modulation.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Ryabov I.A., Chichkova T.Yu., Mamchur S.E., Khomenko E.A. Cardiac Contractility Modulation in Heart Failure Patients. Fundamental Mechanisms and Clinical Results. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2019;34(2):26–32. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-2-26-32

Распространенность и актуальность проблемы

Во всем мире около 22 млн. человек страдают синдромом хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. Среди населения европейских стран распространенность ХСН составляет 1–2,2%, ежегодная заболеваемость – 1,1–4,4 случая на 1000 населения, однолетняя летальность – 6,4% [2].

Американская ассоциация кардиологов (АНА) сообщает о 670 тыс. новых случаев ХСН ежегодно [3]. Среди населения в возрасте 65–70 лет распространенность заболевания достигает 1%, после 70 лет она возрастает до 10%. Ежегодная заболеваемость составляет 5–10 человек на 1000 населения [3]. По статистике, представленной Европейским обществом кардиологов (ESC), из выборки в 900 млн. человек 15 млн. страдают ХСН [4].

Общемировые расходы на лечение ХСН в 2012 г. составили 108 млрд долларов. Только в США в 2009 г. на эти цели было потрачено 37 млрд долларов, а по оценкам АНА, к 2020 г. сердечная недостаточность (СН) обойдется бюджету США в 57 млрд долларов [5]. На лечение данного заболевания приходится 1–2% всех европейских расходов, выделенных на здравоохранение [4].

Таким образом, лечение ХСН является камнем преткновения не только для кардиологии, но медицины в целом, что связано с высокой инвалидизацией и смертностью от этого заболевания, значительными экономическими затратами на его лечение.

Медикаментозное лечение ХСН

В настоящее время бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и антагонисты рецепторов минералокортикоидов считаются оптимальной медикаментозной терапией (ОМТ) при симптомной ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) [4]. Использование диуретиков является стандартной практикой в терапии данного заболевания при наличии застоя в большом и/или малом кругах кровообращения, хотя их статистически значимое влияние на продолжительность и качество жизни продемонстрировано не было [6]. Самым современным препаратом, одобренным к применению в широкой клинической практике для терапии ХСН, является сочетание БРА II – валсартана и ингибитора неприлизина – сакубитрила [7].

Имплантируемые устройства в терапии ХСН

В последние рекомендации ESC по лечению ХСН включены такие методы, как имплантация кардиовертера-дефибриллятора (КДФ) и устройств для проведения сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) [4].

Применение КДФ в профилактике внезапной сердечной смерти (ВСС) основано на преимущественно аритмическом механизме ее развития (до 90%), когда остановка кровообращения является следствием внезапно возникшей фибрилляции желудочков (ФЖ) или желудочковой тахикардии (ЖТ) Имплантируемые КДФ следует рассматривать как основное средство первичной и вторичной профилактики ВСС, а также лечения неустраняемых желудочковых тахикардий. Однако, профилактируя ВСС, КДФ не оказывают влияния на течение заболевания и качество жизни больных ХСН [9].

СРТ – метод, основанный на имплантации трехкамерного электрокардиостимулятора для проведения постоянной стиму-

ляции обоих желудочков. СРТ уменьшает риск смерти и частоту госпитализаций из-за декомпенсации ХСН у больных с ФВ левого желудочка (ЛЖ) $\leq 35\%$ и $QRS \geq 130$ мс [10]. Однако при $QRS < 130$ мс, а это 60–70% всех больных с данной патологией, СРТ не влияет на смертность и частоту госпитализаций. Следовательно, 60–70% больных ХСН, рефрактерных к ОМТ и имеющих узкий комплекс QRS, не могут рассматриваться в качестве кандидатов на СРТ [11]. Именно поэтому в настоящее время возрастает интерес к новому методу лечения ХСН – модуляции сердечной сократимости (МСС).

Метод терапии МСС

Кардиомодулирующая терапия (МСС-терапия) – новый метод лечения пациентов с ХСН. Механизм его действия опосредуется через электрофизиологические свойства клетки путем нанесения двухфазного импульса высокого напряжения в перегородку правого желудочка в абсолютный рефрактерный период фазы деполяризации кардиомиоцита. В это время импульсы МСС не могут вызвать новый потенциал действия в кардиомиоцитах и, следовательно, внеочередное сокращение. Во избежание проаритмогенного эффекта устройства МСС-терапии автоматически отслеживаются эпизоды тахикардии и преждевременной деполяризации желудочков без нанесения импульсов в этот момент. Стимулы МСС повторяются приблизительно через 30 мс после начала комплекса QRS и включают два двухфазных импульса амплитудой 7 В, общей продолжительностью около 20 мс [12].

МСС-терапия проводится с помощью имплантируемых устройств Optimizer (фирма Impulse Dynamics, Германия). Большая по сравнению с обычным электрокардиостимулятором (ЭКС) амплитуда импульса МСС приводит к быстрому разряду аккумулятора. Для обеспечения длительного срока работы современные системы Optimizer снабжаются заряжаемым аккумулятором и зарядным устройством. Система Optimizer состоит из имплантируемого ЭКС и трех эндокардиальных электродов – правопредсердного и двух правожелудочковых. Правожелудочковые электроды устанавливаются в межжелудочковую перегородку на расстоянии не менее 2 см друг от друга. Дополнительный электрод в правом предсердии используется для определения времени активации предсердий, что обеспечивает своевременную подачу сигнала МСС без риска индукции желудочковых аритмий.

Молекулярные аспекты МСС

МСС-терапия оказывает влияние на сократимость сердца посредством нескольких механизмов: с одной стороны, это острое непосредственное воздействие на метаболизм Ca^{2+} в кардиомиоците, а с другой, – воздействие длительной МСС-терапии на экспрессию генов, ответственных за синтез молекул, которые участвуют в регуляции обмена Ca^{2+} [13].

Центральная роль в цикле сокращения миокарда отводится саркоплазматическому ретикулуму (СР). При возбуждении клетки вход Ca^{2+} в кардиомиоцит осуществляется через кальциевые каналы L-типа, что активирует высвобождение Ca^{2+} из СР через рианодиновые рецепторы и инициирует сокращение [14]. Концентрация Ca^{2+} в цитозоле обеспечивает силу сокращения миокарда. Удаление Ca^{2+} из цитозоля путем обратного транспорта ионов в СР ведет к расслаблению сердечной мышцы [15]. Обратный захват Ca^{2+} в СР осуществляется благодаря аденозинтрифосфат-зависимому (АТФ-зависимому) кальци-

евому насосу SERCA2a [16]. Белок фосфоламбан оказывает ключевое регуляторное влияние на SERCA2a. В основе этой регуляции лежат процессы фосфорилирования. Нарушение внутриклеточного кальциевого гомеостаза при ХСН происходит опосредованно, через риадиноновые рецепторы (RyR2), SERCA2a и натрий-кальциевый насос [17].

В экспериментальной модели на сердце собаки с СН МСС приводила к быстрой нормализации концентрации фосфорилированного фосфоламбана, что увеличивало способность СР к высвобождению Ca^{2+} [18]. Согласно другому исследованию, МСС-терапия тормозила супрессию Ca^{2+} -связывающего белка S100A1 в миокарде ЛЖ [19]. Особенно заметно снижение экспрессии этого белка у пациентов с ХСН на поздней стадии развития заболевания. S100A1 взаимодействует с RyR2, SERCA2a-фосфоламбановым комплексом, миокардиальным титином и митохондриальной F1-АТФазой [20].

Анализ биоптатов кардиомиоцитов у больных ХСН со сниженной ФВ (менее 35%), представленный в исследовании C. Butter и соавт. [21], показал, что терапия МСС в течение 3 мес. ведет к увеличению экспрессии SERCA2a, фосфоламбана и RyR2. Таким образом, была продемонстрирована способность МСС оказывать благотворное влияние на сократительную функцию миокарда опосредованно, через белковые молекулы, регулирующие внутриклеточный метаболизм ионов Ca^{2+} .

Предприняты попытки доказать влияние МСС на подавление экспрессии нуклеотида miR-25, поскольку ранее в эксперименте на лабораторных мышах [22] была показана обратная зависимость между повышением уровня молекул рибонуклеиновой кислоты (РНК-молекул) при ХСН и снижением экспрессии SERCA2a.

H. Chen и соавт. на лабораторных кроликах ($n=35$) с индуцированной ХСН попытались связать влияние МСС на SERCA2a со снижением экспрессии miR-25. у всех животных с ХСН ($n=20$) по сравнению с контрольной группой (плацебо-операция) значительно повышалась экспрессия miR-25. В группе животных с ХСН ($n=5$), получавших МСС-терапию 6 ч в сутки в течение 3 мес., экспрессия этой молекулы значительно снижалась, что сопровождалось повышением уровня SERCA2a. Похожий эффект был получен при прямом ингибировании олигонуклеотидом anti-miR-25. В группе с МСС, как и в группе с ХСН+anti-miR-25 ($n=5$), наблюдался прирост ФВ ЛЖ по сравнению с группой с ХСН (46,8 и 40,6% против 31,6% соответственно) [23].

Сердечное сокращение является результатом взаимодействий между тонкими (α -актин, α -тропомиозин и тропониновый комплекс, состоящий из тропонина I - TnI, тропонина T и тропонина C) и толстыми белковыми филаментами (миозиновый комплекс, состоящий из пары тяжелых цепей миозина и двух пар легких цепей 1 и 2 – MLC1, MLC2), а также связанными с ними белками, такими как миозин-связывающий белок C [24]. Чувствительность миофиламентов к ионам Ca^{2+} регулируется через фосфорилирование TnI и MLC2 [25]. Согласно исследованию C. Butter и соавт., 3 мес. терапии МСС у пациентов с ХСН приводят к увеличению концентрации фосфорилированных TnI и миозин-связывающего белка C в обоих желудочках [17].

Полученные данные породили большой интерес к изучению возможностей МСС влиять на сократительную способность сердца и клиническое течение ХСН.

МСС в клинических исследованиях

FIX-HF-3 – первое долгосрочное исследование эффективности МСС, в котором участвовали 22 пациента с ХСН различного генеза, III функционального класса (ФК) по

классификации NYHA, рефрактерных к ОМТ. Через 8 недель наблюдения у 19 пациентов отмечалось улучшение ФК по NYHA и качества жизни, согласно Миннесотскому опроснику (MLWHFQ), а также увеличение ФВ ЛЖ, дистанции 6-минутной ходьбы [26].

Результаты FIX-HF-3 побудили к проведению более крупного клинического исследования – двойного слепого перекрестного исследования FIX-HF-4. Сто шестьдесят четыре пациента с ХСН II–III ФК по NYHA, ФВ ЛЖ < 35% были рандомизированы в две группы. В первые 12 недель пациентам первой группы проводилась МСС в тренировочном режиме 6 ч в сутки, в то время как во второй группе устройство было отключено. В следующие 12 недель во второй группе было инициировано начало терапии, в первой группе МСС прекращена. Пиковое потребление кислорода (rVO_2) увеличилось в обеих группах через 12 недель в среднем на 0,4 мл/кг/мин, однако в последующие 3 мес. пациенты второй группы продемонстрировали способность сохранять достигнутый уровень rVO_2 . В первой группе этот показатель снизился в среднем на 1 мл/мин/кг, что является клинически значимым. В первые 12 недель у больных в обеих группах увеличились показатели теста с 6-минутной ходьбой, уменьшился средний балл по MLWHFQ, однако способность удерживать данные значения на достигнутом уровне через 24 недели исследования отмечалась только во второй группе [27].

FIX-HF-5 – крупнейшее клиническое исследование, в которое были включены 428 пациентов с ХСН III–IV ФК по NYHA, ФВ < 35% и длительностью комплекса QRS < 130 мс. Все исследуемые были рандомизированы в группу с ОМТ в сочетании с МСС ($n=215$) и в группу только с ОМТ ($n=213$). Первичной конечной точкой являлся вентиляционный анаэробный порог (ВАП), вторичными точками – rVO_2 и оценка качества жизни, согласно MLWHFQ. Неслепой дизайн исследования создал риск несбалансированного эффекта плацебо в группе МСС, именно это и стало основной причиной выбора ВАП в качестве первичной конечной точки. Было показано, что в группе МСС rVO_2 было на 0,7 мл/мин/кг больше, а количество баллов по MLWHFQ – на 9,7 пунктов меньше, чем в группе контроля. В то же время значимого прироста ВАП отмечено не было (в обеих группах через год наблюдения зарегистрировано его снижение на 0,14 мл/кг/мин), поэтому результаты исследования считались отрицательными [28]. Анализ безопасности показал сопоставимую частоту неблагоприятных событий в группах (48,4 и 52,1% в группе МСС и в группе контроля соответственно). Не было выявлено и различия между двумя группами в смертности или в отдельных неблагоприятных событиях. В субанализе у 150 пациентов с исходным уровнем ФВ менее 25% ВАП был на 0,64 мл/мин/кг выше ($p=0,03$), VO_2 max – на 1,31 мл/мин/кг больше, а балл по MLWHFQ – на 10,8 пунктов меньше в группе лечения.

Первая ретроспективная оценка долгосрочной смертности была проведена T. Schau и соавт. в 2003–2010 гг. среди 54 пациентов, которые имели тяжелую ХСН с симптомами NYHA III–IV ФК, ФВ ЛЖ менее 25%. Продолжительность наблюдения составляла 3 года, периодичность – один раз в 3 мес. Двадцать четыре пациента умерли во время исследования (18,4% в год). Смертность от всех причин была сопоставима с Сиэтлской моделью СН [29]. J. Kuschuk и соавт. анализировали данные 81 пациента с имплантированными устройствами МСС [30]. Период наблюдения составлял 34,2 мес., уровень смертности сравнивался с прогнозируемым показателем по шкале MAGGIC. Кривые выживания продемонстрировали значительное снижение смертности у пациентов с МСС по сравнению с прогнозируемыми уровнями у больных, получающих консервативную терапию.

Однолетняя смертность равнялась 5,2%, что статистически значимо ниже прогнозируемого показателя на 18,4%. Аналогичные результаты были получены при сравнении трехлетней смертности (29,5 против 40%).

Другой работой, доказывающей целесообразность применения МСС, стало исследование, в котором участвовали 68 больных ХСН II и III ФК по NYHA, с длительностью комплекса QRS < 130 мс. Результаты 5 лет наблюдения сравнивали с прогнозируемой смертностью, определенной согласно Сиэтлской модели. Смертность через 1, 2 и 5 лет у пациентов с МСС была статистически значимо ниже прогнозируемой [31].

Во всех исследованиях была показана способность МСС оказывать положительное воздействие на систолическую функцию сердца. Однако в клинической практике мы все чаще сталкиваемся с ХСН с умеренно сниженной или сохранной ФВ ЛЖ. Не до конца ясны механизмы развития тяжелой ХСН у данной категории больных, следовательно, недостаточно данных для разработки ОМТ, способной повлиять на течение заболевания.

МСС и ремоделирование миокарда. Экспериментальные данные и перспективы клинического применения

Ремоделирование миокарда – сложный патологический процесс, в который вовлечены многочисленные регуляторы пептидной и нуклеотидной природы, цитокины и клетки воспаления. Большая роль отводится пролиферации фибробластов и нарушению синтеза коллагена.

Попытки оценить влияние МСС-терапии на диастолическую функцию миокарда и его ремоделирование были предприняты С. Yu и соавт. [32]. У 30 пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ < 29% с имплантированным устройством МСС проводилась оценка множества параметров с использованием двухмерной, трехмерной эхокардиографии в реальном времени и тканевой доплерографии после 3 и 6 мес. терапии. У всех исследуемых наблюдалось значительное снижение конечного систолического объема ЛЖ в среднем на 11,5%. Конечный диастолический объем ЛЖ также уменьшился на 5,5%, а ФВ ЛЖ увеличилась на 4,8%. С помощью тканевой доплерографии было зарегистрировано значительное увеличение среднего значения Sm для 6 базальных сегментов и среднего значения Sm – для 12 сегментов ЛЖ, являющихся маркерами глобальной систолической функции ЛЖ. Другими параметрами, которые улучшились после МСС, были индекс сферичности и степень митральной регургитации. Допплеровская оценка диастолической функции не выявила существенных изменений традиционных показателей, включая скорости E и A, а также отношение E/A. Тем не менее диастолическое давление в ЛЖ было снижено после терапии МСС, что отразилось на снижении отношения E/E'. Авторы сделали вывод, что уменьшение конечного диастолического объема и снижение давления наполнения ЛЖ, расцененные как маркеры обратного ремоделирования миокарда, являются следствием эффекта разгрузки объемом и снижения степени митральной регургитации.

Положительное влияние на синхронизацию контрактильности и деформацию миокарда ЛЖ отмечено и в работах, выполненных в нашем центре [33].

Во многих исследованиях, посвященных механизмам ремоделирования сердца, показано, что трансформирующий ростовой фактор бета (TGF- β 1) играет важную роль в патогенезе миокардиального фиброза, усиливая синтез экстрацеллюлярного матрикса и замедляя его деградацию [34]. Smad3 является ключевым медиатором сигнального пути TGF- β 1 при различных патологических состояниях [35].

F. Zhang и соавт. на кроликах с ХСН (n=30) продемонстрировали влияние МСС на замедление развития фиброза миокарда опосредованно, через ингибирование TGF- β /Smad3. Было показано значимое по сравнению с группой контроля снижение синтеза коллагена I, коллагена III и ряда регуляторных ферментов (MMP2, MMP9, TIMP1). При оценке биопсийного материала выявлено снижение степени фиброза, инфильтрации ткани клетками воспаления в группе МСС-терапии [36].

Клеточный протеин титин участвует в процессах ранней и поздней диастолы кардиомиоцитов. Его характеристики изменяются через сдвиги концентрации изоформ и фосфорилирование несколькими киназами, включая протеинкиназу A (PKA), G (PKG) и C (PKC) [37]. В модели ХСН у собак терапия МСС тормозила снижение экспрессии титина [38].

Связанные с титином белки теплового шока HSP27 и α V-кристаллин предотвращают его агрегацию при стрессе и тем самым поддерживают нормальную жесткость миоцитов. Сверхэкспрессия этих белков сохраняет нормальную диастолическую функцию сердца в условиях повреждения [39]. В подтверждение этому было показано, что сердечная мышца с дефицитом α V-кристаллина и HSPB2, несмотря на нормальную систолическую функцию, проявляет повышенную пассивную жесткость и диастолическую дисфункцию при воздействии стресса. Эта гипотеза была поддержана С. Franssen и соавт. [40], которые продемонстрировали, что α V-кристаллин снижает выраженную диастолическую ригидность поврежденных кардиомиоцитов человека, вероятно, благодаря уменьшению агрегации титина. Экспрессия sHSP регулируется воздействием магнитных полей, как это и было продемонстрировано на кардиомиоцитах для HSP70 и HSP27.

Результаты масс-спектрометрии у пациента с ХСН, которому проводилась МСС-терапия в течение 3 мес., свидетельствуют о повышении экспрессии α V-кристаллина. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что активация белков теплового шока с помощью МСС может тормозить процессы ремоделирования миокарда, защищая его от оксидативного стресса и улучшая диастолическую функцию.

У собак с ХСН МСС-терапия увеличивала ФВ ЛЖ и ударный объем, вместе с этим сокращалась объемная доля замещающего интерстициального фиброза. Дальнейшая оценка влияния МСС на ремоделирование сердца после 3 мес. терапии у собак с СН выявила положительную регуляцию и нормализацию уровня активности матричных металлопротеиназ 1, 2 и 9 [38].

С. Tschöpe и соавт. описывают опыт применения МСС у двух больных ХСН с сохранной ФВ ЛЖ (50 и 47% соответственно). Через 6 мес. у обоих пациенток отмечалось улучшение оценки по MLWHFQ (на 8 и 31 балл соответственно), прирост ФВ ЛЖ составил 5 и 13% соответственно. Кроме того, в обоих случаях наблюдалось улучшение течения заболевания (снижение класса по NYHA с III до II), увеличение диастолической релаксации и резерва ФВ при введении добутамина. По результатам оценки биопсийного материала было выявлено, что на фоне 6-месячной МСС-терапии увеличивается активность фосфорилирования титина, тропонина и легких цепей миозина 2 [41]. Уже через 3 мес. терапии МСС отмечалось уменьшение миокардиального фиброза, о чем свидетельствовало снижение экспрессии белка коллагена I и III более чем на 20% в обоих случаях. Это предварительное исследование указывает на ожидаемую пользу МСС у пациентов с СН без значимого снижения ФВ.

Таким образом, МСС является многообещающим электрофизиологическим методом лечения ХСН, открывающим новые возможности в терапии пациентов как со сниженной, так и с сохранной ФВ.

В нашей стране МСС внедряется в рамках исследовательской деятельности лишь в нескольких научных центрах. Очевидно, что для углубления знаний о ее механизмах, выявления

групп пациентов, у которых применение данного метода будет наиболее обоснованным и перспективным, требуется проведение большего количества клинических исследований.

Литература

1. Liu L., Eisen H.J. Epidemiology of Heart Failure and Scope of the Problem. *Cardiol. Clin.* 2014 Feb.;32(1):1–8. DOI: 10.1016/j.ccl.2013.09.009.
2. Savarese G., Lund L.H. Global public health burden of heart failure. *Cardiac Fail. Rev.* 2017 Apr.;3(1):7–11. DOI: 10.15420/cfr.2016.25:2.
3. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M., et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: A report from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131(4):e29–e39. DOI: 10.1161/CIR.000000000000152.
4. McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A., Böhm M., Dickstein K., et al. Erratum: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur. J. Heart Fail.* 2013 Mar.;15(3):361–362.
5. Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M., De Simone G., Ferguson T.B., Flegal K., et al. Heart disease and stroke statistics – 2009 update. A report from the American Heart Association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation.* 2009 Jan. 27;119(3):480–486. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191259.
6. Raftery E.B. Haemodynamic effects of diuretics in heart failure. *Br. Heart J.* 1994;72(2 Suppl.):S44–S47. DOI: 10.1136/hrt.72.2_Suppl.S44.
7. Ferrari L., Sada S. Efficacy of angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in patient with heart failure with a reduced ejection fraction. *Internal and Emergency Medicine.* 2015 Apr.;10(3):369–371. DOI: 10.1007/s11739-014-1173-5.
8. Albert C.M., Chae C.U., Grodstein F., Rose L.M., Rexrode K.M., Ruskin J.N., et al. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation.* 2003 Apr.;107(16):2096–2101. DOI: 10.1161/01.CIR.0000065223.21530.11.
9. Packer D.L., Prutkin J.M., Hellkamp A.S., Mitchell L.B., Bernstein R.C., Wood F., et al. Impact of implantable cardioverter-defibrillator, amiodarone, and placebo on the mode of death in stable patients with heart failure: Analysis from the sudden cardiac death in heart failure trial. *Circulation.* 2009 Dec. 1;120(22):2170–2176. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853689.
10. Cleland J.G.F., Daubert J.-C., Erdmann E., Freemantle N., Gras D., Kappenberger L., et al. Long-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur. Heart J.* 2006 Aug. 1;27(16):1928–1932. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl099.
11. Steffel J., Robertson M., Singh J.P., Abraham W.T., Bax J.J., Borer J.S., et al. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: A subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur. Heart J.* 2015 Aug. 7;36(30):1983–1989. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv242.
12. Pappone C., Vicedomini G., Salvati A., Meloni C., Haddad W., Aviv R., et al. Electrical modulation of cardiac contractility: clinical aspects in congestive heart failure. *Heart Failure Reviews.* 2001 Jan.;6(1):55–60.
13. Pappone C., Rosanio S., Burkhof D., Mika Y., Vicedomini G., Augello G., et al. Cardiac contractility modulation by electric currents applied during the refractory period in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2002;90(12):1307–1313. DOI: 10.1016/S0002-9149(02)02868-0.
14. Bers D.M. Macromolecular complexes regulating cardiac ryanodine receptor function. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2004;37(2):417–429. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2004.05.026.
15. Mittmann C., Eschenhagen T., Scholz H. Cellular and molecular aspects of contractile dysfunction in heart failure. *Cardiovasc. Res.* 1998 Aug.;39(2):267–275. DOI: 10.1016/S0008-6363(98)00139-4.
16. Periasamy M., Huke S. SERCA pump level is a critical determinant of Ca²⁺ homeostasis and cardiac contractility. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2001 Jun.;33(6):1053–1063. DOI: 10.1006/jmcc.2001.1366.
17. Currie S., Elliott E.B., Smith G.L., Loughrey C.M. Two candidates at the heart of dysfunction: The ryanodine receptor and calcium/calmodulin protein kinase II as potential targets for therapeutic intervention—An in vivo perspective. *Pharmacol. Ther.* 2011 Aug.;131(2):204–220. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.02.006.
18. Imai M., Rastogi S., Gupta R.C., Mishra S., Sharov V.G., Stanley W.C., et al. Therapy with cardiac contractility modulation electrical signals improves left ventricular function and remodeling in dogs with chronic heart failure. *JACC.* 2007;49(21):2120–2128. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.10.082.
19. Gupta R.C., Mishra S., Rastogi S., Wang M., Rousso B., Mika Y., et al. Ca²⁺-binding proteins in dogs with heart failure: Effects of cardiac contractility modulation electrical signals. *Clinical and Translational Science.* 2009 Jun.;2(3):211–215. DOI: 10.1111/j.1752-8062.2009.00097.x.
20. Remppis A., Gretten T., Schäfer B.W., Hunziker P., Erne P., Katus H.A., et al. Altered expression of the Ca²⁺-binding protein S100A1 in human cardiomyopathy. *Biochim. Biophys. Acta.* 1996;1313(3):253–257. DOI: 10.1016/0167-4889(96)00097-3.
21. Butter C., Rastogi S., Minden H.-H., Meyhöfer J., Burkhoff D., Sabbah H.N. Cardiac contractility modulation electrical signals improve myocardial gene expression in patients with heart failure. *JACC.* 2008;51(18):1784–1789. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.01.036.
22. Wahlquist C., Jeong D., Rojas-Muñoz A., Kho C., Lee A., Mitsuyama S., et al. Inhibition of miR-25 improves cardiac contractility in the failing heart. *Nature.* 2014;508(7497):531–535. DOI: 10.1038/nature13073.
23. Chen H., Liu S., Zhao C., Zong Z., Ma C., Qi G. Cardiac contractility modulation improves left ventricular systolic function partially via miR-25 mediated SERCA2A expression in rabbit transaortic constriction heart failure model. *Journal of Thoracic Disease.* 2018;10(6):3899–3908. DOI: 10.21037/jtd.2018.06.22.
24. De Tombe P.P. Cardiac myofilaments: Mechanics and regulation. *J. Biomech.* 2003;36(5):721–730. DOI: 10.1016/S0021-9290(02)00450-5.
25. Stix G., Borggrefe M., Wolpert C., Hindricks G., Kottkamp H., Böcker D., et al. FT Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure. *Eur. Heart J.* 2004;25(8):650–655. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.02.027.
26. Borggrefe M.M., Lawo T., Butter C., Schmidinger H., Lunati M., Pieske B., et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur. Heart J.* 2008;29(8):1019–1028. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn020.
27. Kadish A., Nademanee K., Volosin K., Krueger S., Neelagaru S., Raval N., et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am. Heart J.* 2011;161(2):329–337.e2. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.10.025.
28. Abraham W.T., Nademanee K., Volosin K., Krueger S., Neelagaru S., Raval N., et al. Subgroup analysis of a randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *J. Card. Fail.* 2011;17(9):710–717. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.05.006.
29. Schau T., Seifert M., Meyhfer J., Neuss M., Butter C. Long-term outcome of cardiac contractility modulation in patients with severe congestive heart failure. *Europace.* 2011;13(10):1436–1444. DOI: 10.1093/europace/eur153.
30. Kuschyk J., Roeger S., Schneider R., Streitner F., Stach K., Rudic B., et al. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: Long-term single center experience in 81 patients. *Int. J. Cardiol.* 2015;183(19592):76–81. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.12.178.
31. Kloppe A., Lawo T., Mijic D., Schiedat F., Muegge A., Lemke B. Long-term survival with cardiac contractility modulation in patients with NYHA II or III symptoms and normal QRS duration. *Int. J. Cardiol.* 2013;209:291–295. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.02.001.
32. Yu C.-M., Chan J.Y.-S., Zhang Q., Yip G.W.K., Lam Y.-Y., Chan A., et al. Impact of cardiac contractility modulation on left ventricular global and regional function and remodeling. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2009;2(12):1341–1349. DOI: 10.1016/j.jcmg.2009.07.011.
33. Мамчур С.Е., Хоменко Е.А., Чистюхин О.М., Бохан Н.С., Чичкова Т.Ю., Романова М.П., и др. Влияние модуляции сердечной сократимости

на синхронизацию контрактильности и деформацию миокарда левого желудочка: пилотное исследование. *Вестник аритмологии*. 2018;93:24–29. DOI: 10.25760/VA-2018-93-24-29.

34. Heger J., Schulz R., Euler G. Molecular switches under TGF β signalling during progression from cardiac hypertrophy to heart failure. *Br. J. Pharmacol.* 2016;173(1):3–14. DOI: 10.1111/bph.13344.
35. Zhang Y., Huang X.-R., Wei L.-H., Chung A.C., Yu C.-M., Lan H.-Y. MiR-29b as a therapeutic agent for angiotensin ii-induced cardiac fibrosis by targeting TGF- β /Smad3 signaling. *Molecular Therapy*. 2014;22(5):974–985. DOI: 10.1038/mt.2014.25.
36. Zhang F., Dang Y., Li Y., Hao Q., Li R., Qi X. Cardiac contractility modulation attenuate myocardial fibrosis by inhibiting TGF- β 1/Smad3 signaling pathway in a rabbit model of chronic heart failure. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2016;39(1):294–302. DOI: 10.1159/000445624.
37. Fukuda N., Wu Y., Nair P., Granzier H.L. Phosphorylation of titin modulates passive stiffness of cardiac muscle in a titin isoform-dependent manner. *J. Gen. Physiol.* 2005;125(3):257–271. DOI: 10.1085/jgp.200409177.

References

1. Liu L., Eisen H.J. Epidemiology of Heart Failure and Scope of the Problem. *Cardiol. Clin.* 2014 Feb.;32(1):1–8. DOI: 10.1016/j.ccl.2013.09.009.
2. Savarese G., Lund L.H. Global public health burden of heart failure. *Cardiac Fail. Rev.* 2017 Apr.;3(1):7–11. DOI: 10.15420/cfr.2016:25:2.
3. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M., et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29–e39. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000152.
4. McMurray J.J.V., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A., Böhm M., Dickstein K., et al. Erratum: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur. J. Heart Fail.* 2013 Mar.;15(3):361–362.
5. Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M., De Simone G., Ferguson T.B., Flegal K., et al. Heart disease and stroke statistics – 2009 update. A report from the American Heart Association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation*. 2009 Jan. 27;119(3):480–486. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191259.
6. Rafferty E.B. Haemodynamic effects of diuretics in heart failure. *Br. Heart J.* 1994;72(2 Suppl.):S44–S47. DOI: 10.1136/hrt.72.2_Suppl.S44.
7. Ferrari L., Sada S. Efficacy of angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in patient with heart failure with a reduced ejection fraction. *Internal and Emergency Medicine*. 2015 Apr.;10(3):369–371. DOI: 10.1007/s11739-014-1173-5.
8. Albert C.M., Chae C.U., Grodstein F., Rose L.M., Rexrode K.M., Ruskin J.N., et al. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation*. 2003 Apr.;107(16):2096–2101. DOI: 10.1161/01.CIR.0000065223.21530.11.
9. Packer D.L., Prutkin J.M., Hellkamp A.S., Mitchell L.B., Bernstein R.C., Wood F., et al. Impact of implantable cardioverter-defibrillator, amiodarone, and placebo on the mode of death in stable patients with heart failure: Analysis from the sudden cardiac death in heart failure trial. *Circulation*. 2009 Dec. 1;120(22):2170–2176. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853689.
10. Cleland J.G.F., Daubert J.-C., Erdmann E., Freemantle N., Gras D., Kappenberger L., et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARE-HF trial extension phase]. *Eur. Heart J.* 2006 Aug. 1;27(16):1928–1932. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi099.
11. Steffel J., Robertson M., Singh J.P., Abraham W.T., Bax J.J., Borer J.S., et al. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: A subgroup analysis of the EchoCRT trial. *Eur. Heart J.* 2015 Aug. 7;36(30):1983–1989. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv242.
12. Pappone C., Vicedomini G., Salvati A., Meloni C., Haddad W., Aviv R., et al. Electrical modulation of cardiac contractility: clinical aspects in congestive heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2001 Jan.;6(1):55–60.
13. Pappone C., Rosanio S., Burkhof D., Mika Y., Vicedomini G., Augello G., et al. Cardiac contractility modulation by electric currents applied during the refractory period in patients with heart failure second-

38. Rastogi S., Mishra S., Zacà V., Mika Y., Rousso B., Sabbah H.N. Effects of chronic therapy with cardiac contractility modulation electrical signals on cytoskeletal proteins and matrix metalloproteinases in dogs with heart failure. *Cardiology*. 2008;110(4):230–237. DOI: 10.1159/000112405.
 39. Kötter S., Unger A., Hamdani N., Lang P., Vorgerd M., Nagel-Steger L., et al. Human myocytes are protected from titin aggregation-induced stiffening by small heat shock proteins. *J. Cell Biol.* 2014;204(2):187–202. DOI: 10.1083/jcb.201306077.
 40. Franssen C., Kole J., Musters R., Hamdani N., Paulus W.J. α -B crystallin reverses high diastolic stiffness of failing human cardiomyocytes. *Circulation: Heart Failure*. 2017;10(3):e003626. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003626.
 41. Tschöpe C., Van Linthout S., Spillmann F., Klein O., Biewener S., Rempis A., et al. Cardiac contractility modulation signals improve exercise intolerance and maladaptive regulation of cardiac key proteins for systolic and diastolic function in HfpEF. *Int. J. Cardiol.* 2016;203:1061–1066. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.10.208.
- ary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2002;90(12):1307–1313. DOI: 10.1016/S0002-9149(02)02868-0.
14. Bers D.M. Macromolecular complexes regulating cardiac ryanodine receptor function. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2004;37(2):417–429. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2004.05.026.
 15. Mittmann C., Eschenhagen T., Scholz H. Cellular and molecular aspects of contractile dysfunction in heart failure. *Cardiovasc. Res.* 1998 Aug.;39(2):267–275. DOI: 10.1016/S0008-6363(98)00139-4.
 16. Periasamy M., Huke S. SERCA pump level is a critical determinant of Ca²⁺ homeostasis and cardiac contractility. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2001 Jun.;33(6):1053–1063. DOI: 10.1006/jmcc.2001.1366.
 17. Currie S., Elliott E.B., Smith G.L., Loughrey C.M. Two candidates at the heart of dysfunction: The ryanodine receptor and calcium/calmodulin protein kinase II as potential targets for therapeutic intervention-An in vivo perspective. *Pharmacol. Ther.* 2011 Aug.;131(2):204–220. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.02.006.
 18. Imai M., Rastogi S., Gupta R.C., Mishra S., Sharov V.G., Stanley W.C., et al. Therapy with cardiac contractility modulation electrical signals improves left ventricular function and remodeling in dogs with chronic heart failure. *JACC*. 2007;49(21):2120–2128. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.10.082.
 19. Gupta R.C., Mishra S., Rastogi S., Wang M., Rousso B., Mika Y., et al. Ca²⁺-binding proteins in dogs with heart failure: Effects of cardiac contractility modulation electrical signals. *Clinical and Translational Science*. 2009 Jun.;2(3):211–215. DOI: 10.1111/j.1752-8062.2009.00097.x.
 20. Rempis A., Greten T., Schäfer B.W., Hunziker P., Erne P., Katus H.A., et al. Altered expression of the Ca²⁺-binding protein S100A1 in human cardiomyopathy. *Biochim. Biophys. Acta*. 1996;1313(3):253–257. DOI: 10.1016/0167-4889(96)00097-3.
 21. Butter C., Rastogi S., Minden H.-H., Meyhöfer J., Burkhoff D., Sabbah H.N. Cardiac contractility modulation electrical signals improve myocardial gene expression in patients with heart failure. *JACC*. 2008;51(18):1784–1789. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.01.036.
 22. Wahlquist C., Jeong D., Rojas-Muñoz A., Kho C., Lee A., Mitsuyama S., et al. Inhibition of miR-25 improves cardiac contractility in the failing heart. *Nature*. 2014;508(7497):531–535. DOI: 10.1038/nature13073.
 23. Chen H., Liu S., Zhao C., Zong Z., Ma C., Qi G. Cardiac contractility modulation improves left ventricular systolic function partially via miR-25 mediated SERCA2A expression in rabbit transaortic constriction heart failure model. *Journal of Thoracic Disease*. 2018;10(6):3899–3908. DOI: 10.21037/jtd.2018.06.22.
 24. De Tombe P.P. Cardiac myofilaments: Mechanics and regulation. *J. Biomech.* 2003;36(5):721–730. DOI: 10.1016/S0021-9290(02)00450-5.
 25. Stix G., Borggreffe M., Wolpert C., Hindricks G., Kottkamp H., Böcker D., et al. FT Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure. *Eur. Heart J.* 2004;25(8):650–655. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.02.027.
 26. Borggreffe M.M., Lawo T., Butter C., Schmidinger H., Lunati M., Pieske B., et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *Eur. Heart J.* 2008;29(8):1019–1028. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn020.

27. Kadish A., Nademanee K., Volosin K., Krueger S., Neelagaru S., Raval N., et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am. Heart J.* 2011;161(2):329–337.e2. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.10.025.
28. Abraham W.T., Nademanee K., Volosin K., Krueger S., Neelagaru S., Raval N., et al. Subgroup analysis of a randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *J. Card. Fail.* 2011;17(9):710–717. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.05.006
29. Schau T., Seifert M., Meyhfer J., Neuss M., Butter C. Long-term outcome of cardiac contractility modulation in patients with severe congestive heart failure. *Europace.* 2011;13(10):1436–1444. DOI: 10.1093/europace/eur153.
30. Kuschik J., Roeger S., Schneider R., Streitner F., Stach K., Rudic B., et al. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: Long-term single center experience in 81 patients. *Int. J. Cardiol.* 2015;183(19592):76–81. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.12.178.
31. Kloppe A., Lawo T., Mijic D., Schiedat F., Muegge A., Lemke B. Long-term survival with Cardiac Contractility Modulation in patients with NYHA II or III symptoms and normal QRS duration. *Int. J. Cardiol.* 2013;209:291–295. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.02.001.
32. Yu C.-M., Chan J.Y.-S., Zhang Q., Yip G.W.K., Lam Y.-Y., Chan A., et al. Impact of cardiac contractility modulation on left ventricular global and regional function and remodeling. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2009;2(12):1341–1349. DOI: 10.1016/j.jcmg.2009.07.011.
33. Mamchur S.E., Khomenko E.A., Chistyukhin O.M., Bokhan N.S., Chichkova T.Yu., Romanova M.P., et al. Effect of cardiac contractility modulation on contractility synchronization and strain of the left ventricular myocardium: a pilot study. *Vestnik Aritmologii=Journal of Arrhythmology.* 2018;93:24–29 (In Russ.). DOI: 10.25760/VA-2018-93-24-29.
34. Heger J., Schulz R., Euler G. Molecular switches under TGFβ signalling during progression from cardiac hypertrophy to heart failure. *Br. J. Pharmacol.* 2016;173(1):3–14. DOI: 10.1111/bph.13344.
35. Zhang Y., Huang X.-R., Wei L.-H., Chung A.C., Yu C.-M., Lan H.-Y. MiR-29b as a therapeutic agent for angiotensin ii-induced cardiac fibrosis by targeting TGF-β/Smad3 signaling. *Molecular Therapy.* 2014;22(5):974–985. DOI: 10.1038/mt.2014.25.
36. Zhang F., Dang Y., Li Y., Hao Q., Li R., Qi X. Cardiac Contractility modulation attenuate myocardial fibrosis by inhibiting TGF-β1/Smad3 signaling pathway in a rabbit model of chronic heart failure. *Cellular Physiology and Biochemistry.* 2016;39(1):294–302. DOI: 10.1159/000445624.
37. Fukuda N., Wu Y., Nair P., Granzier H.L. Phosphorylation of titin modulates passive stiffness of cardiac muscle in a titin isoform-dependent manner. *J. Gen. Physiol.* 2005;125(3):257–271. DOI: 10.1085/jgp.200409177.
38. Rastogi S., Mishra S., Zacà V., Mika Y., Rousso B., Sabbah H.N. Effects of chronic therapy with cardiac contractility modulation electrical signals on cytoskeletal proteins and matrix metalloproteinases in dogs with heart failure. *Cardiology.* 2008;110(4):230–237. DOI: 10.1159/000112405.
39. Kötter S., Unger A., Hamdani N., Lang P., Vorgerd M., Nagel-Steger L., et al. Human myocytes are protected from titin aggregation-induced stiffening by small heat shock proteins. *J. Cell Biol.* 2014;204(2):187–202. DOI: 10.1083/jcb.201306077.
40. Franssen C., Kole J., Musters R., Hamdani N., Paulus W.J. α-B crystallin reverses high diastolic stiffness of failing human cardiomyocytes. *Circulation: Heart Failure.* 2017;10(3):e003626. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003626.
41. Tschöpe C., Van Linthout S., Spillmann F., Klein O., Biewener S., Rempis A., et al. Cardiac contractility modulation signals improve exercise intolerance and maladaptive regulation of cardiac key proteins for systolic and diastolic function in HfpEF. *Int. J. Cardiol.* 2016;203:1061–1066. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.10.208.

Информация о вкладе авторов

Рябов И.А. – сбор и анализ литературных данных, подготовка текста статьи.

Чичкова Т.Ю. – сбор и анализ литературных данных, подготовка текста статьи.

Мамчур С.Е. – разработка концепции, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Хоменко Е.А. – подготовка текста статьи.

Сведения об авторах

Рябов Илья Александрович, аспирант, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-1226-8923.

E-mail: iluha601@gmail.com.

Чичкова Татьяна Юрьевна, научный сотрудник лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0001-5011-0070.

E-mail: chi4cova@yandex.runfn.

Мамчур Сергей Евгеньевич*, д-р мед. наук, заведующий отделом диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-8277-5584.

E-mail: sergei_mamchur@mail.ru.

Хоменко Егор Александрович, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории нарушения ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. ORCID 0000-0002-1933-7768.

E-mail: homea@kemcardio.ru.

Information about the authors

Ilya A. Ryabov, Graduate Student, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-1226-8923.

E-mail: iluha601@gmail.com.

Tatiana Yu. Chichkova, M.D., Research Officer, Laboratory of Heart Rhythm Disorders and Cardiac Pacing, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0001-5011-0070.

E-mail: chi4cova@yandex.runfn.

Sergey E. Mamchur*, M.D., Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Cardiovascular Diseases Diagnosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-8277-5584.

E-mail: sergei_mamchur@mail.ru.

Egor A. Khomenko, M.D., Cand. Sci. (Med.), Research Officer, Laboratory of Heart Rhythm Disorders and Cardiac Pacing, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. ORCID 0000-0002-1933-7768.

E-mail: homea@kemcardio.ru.

Поступила 15.03.2019
Received March 15,2019